



ATENEO CEM 6

“Más allá del pulmón...”

CASO CLINICO 1

- Paciente de 8 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo en fase de inducción que ingresa por presentar vómitos y fiebre de 48 hs de evolución.

CASO CLINICO 1

Antecedentes de enfermedad actual:

- Octubre de 2017: diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Diciembre de 2017: internación por neutropenia febril de alto riesgo y sospecha de infección fúngica invasiva, en profilaxis con posaconazol.
- Enero de 2018: internación por celulitis de miembro inferior derecho, shock séptico sin rescate de germen.
- Última quimioterapia: citarabina ev por 4 días una semana previa a la internación.

CASO CLINICO 1

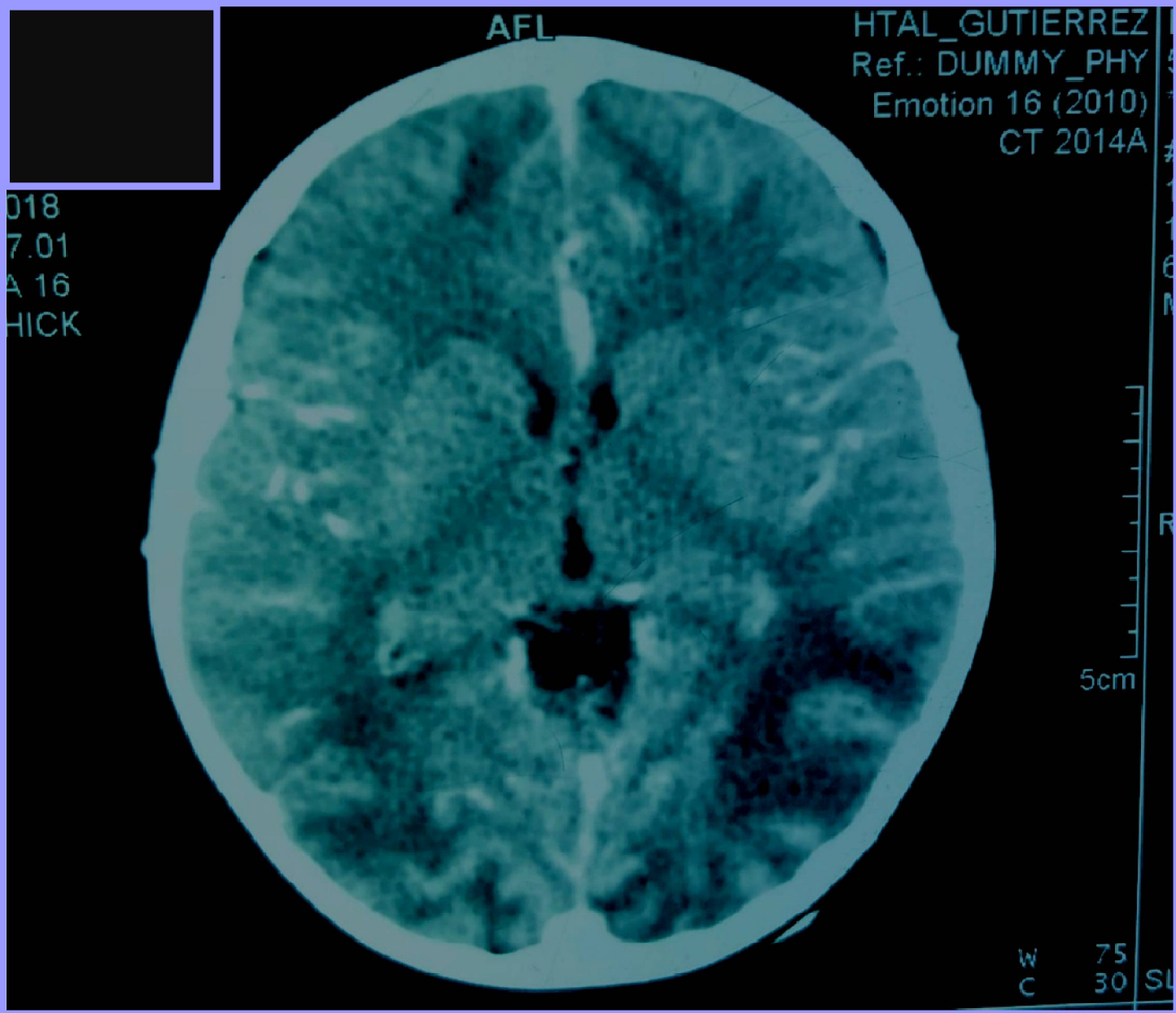
- Laboratorio de ingreso: hb 10,2 mg/dl gblancos 4700 mm³ (ns 47%) plaquetas 273000 mm³.
- Ingresa en regular estado general, febril e hipotensión arterial, por lo que requiere expansión con solución fisiológica a 20 ml/kg. Se interpreta el cuadro como shock séptico a foco gastrointestinal y se medica en forma empírica con meropenem, amikacina y vancomicina previa toma de hmc y retrocultivo.

CASO CLINICO 1

- Al cuarto día de internación presenta episodio de cefalea intensa, vómitos y anisocoria por lo se realiza TAC de cerebro, punción lumbar. Citoquímico LCR: 2 elementos/mm³ (se envía muestra para gérmenes comunes, micobacterias, hongos y galactomananos).
- Presenta status convulsivo con posterior ingreso a UTI.

CASO CLINICO 1

- Requiere ARM por 72 hs. Presenta episodio de hipertensión arterial severa que requirió goteo de nitroprusiato de sodio y amlodipina.
- Se recibe informe de galactomananos en LCR 1(IGM)/ml (VN 0,5 IGM) y se agrega al tto empirico inicial voriconazol ev.
- Se solicita RMN de cerebro con angioresonancia.



CASO CLINICO 1

- El paciente evoluciona favorablemente por lo que reingresa al cem 6 cumpliendo 4 semanas con voriconazol ev. Luego continua con profilaxis antimicótica y tratamiento quimioterápico.

CASO CLINICO 2

- Paciente de 8 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica tipo B en fase de reinducción que ingresa al cem 6 por presentar episodio de neutropenia afebril con diarrea y dolor abdominal de 48 hs de evolución.

CASO CLINICO 2

Antecedentes de enfermedad actual:

- Varicela a los 2 años de vida
- Apendicectomía en abril de 2017
- Diagnóstico de LLA de riesgo intermedio en abril de 2017
- Múltiples internaciones por NFAR a predominio a foco enteral
- Última quimioterapia con vincristina, doxorubicina y dexametasona una semana previa a la internación.

CASO CLINICO 2

- Laboratorio de ingreso: Hb 13 g/dl plaquetas 64000 mm³ GB 300 mm³.
- Ingresa en regular estado general, afebril con dolor abdominal generalizado, sin signos de reacción peritoneal. Se indica ayuno, hidratación parenteral, tto con meropenem-amikacina y filgastrim.
- Ecografía abdominal: asas intestinales distendidas sin líquido libre en cavidad abdominal.

CASO CLINICO 2

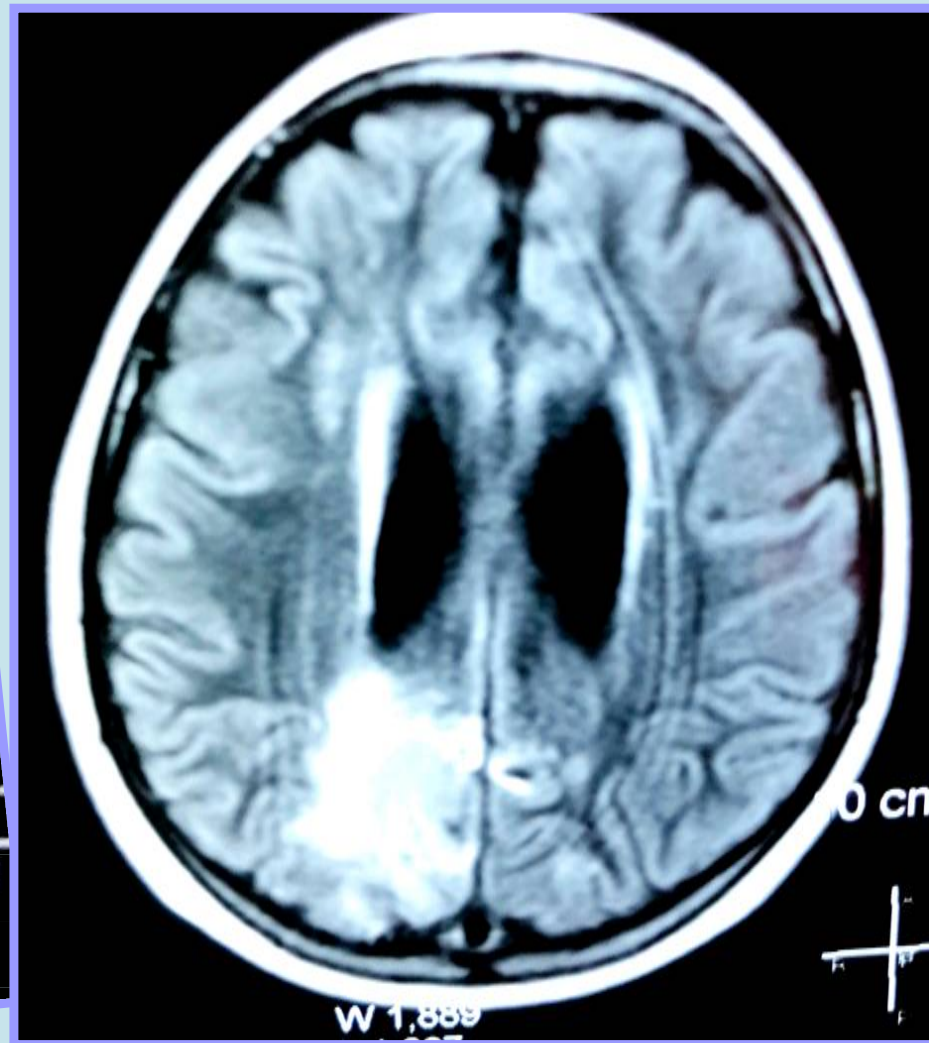
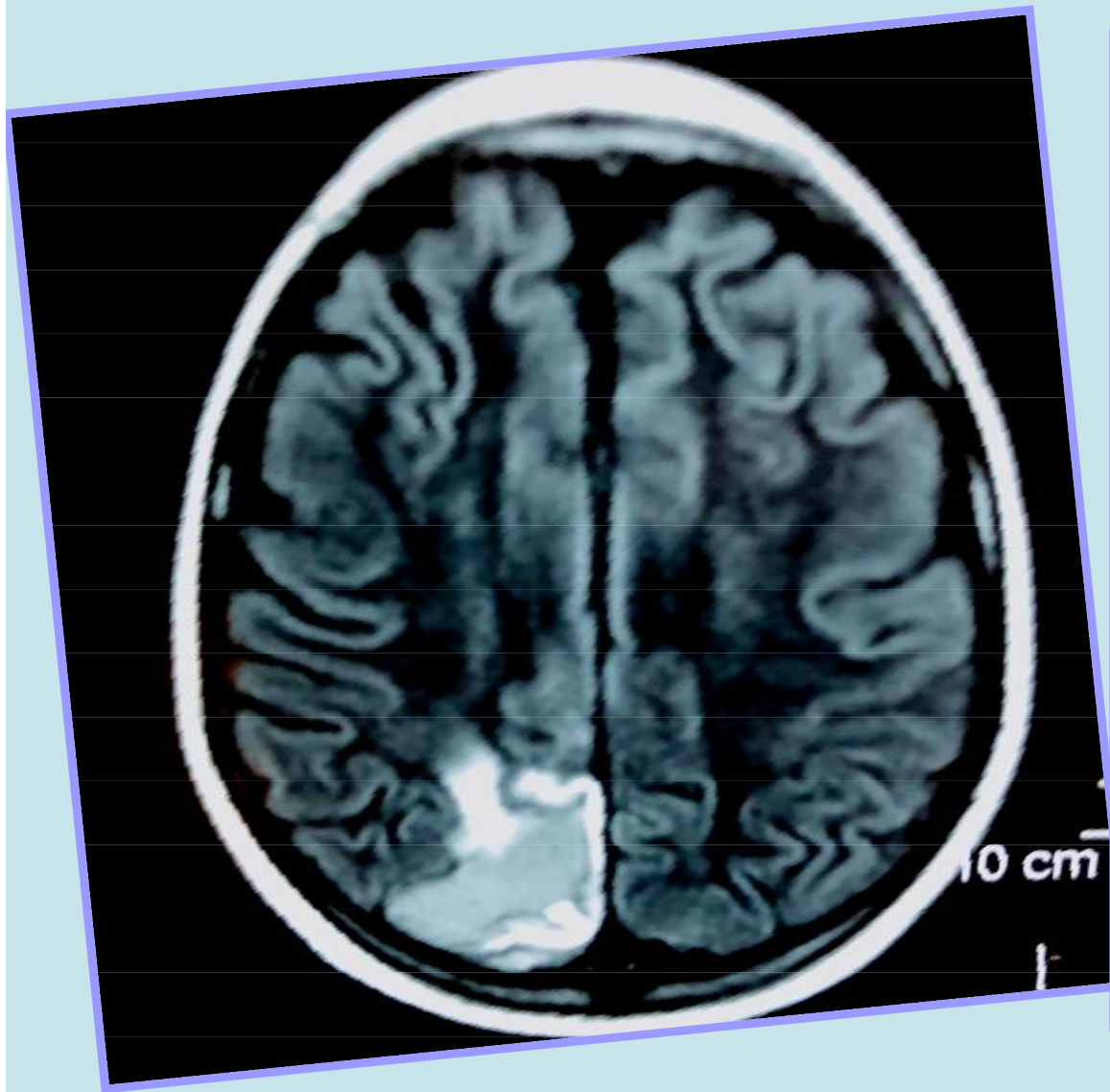
- La paciente evoluciona en forma desfavorable con aumento del dolor abdominal, fiebre, vómitos biliosos por lo que es evaluada por cirugía, quienes deciden realizar laparotomía exploradora donde se constata la presencia de perforación intestinal y se realiza rafia intestinal con drenaje de líquido peritoneal. Permanece internada en la sala para su recuperación postquirúrgica.

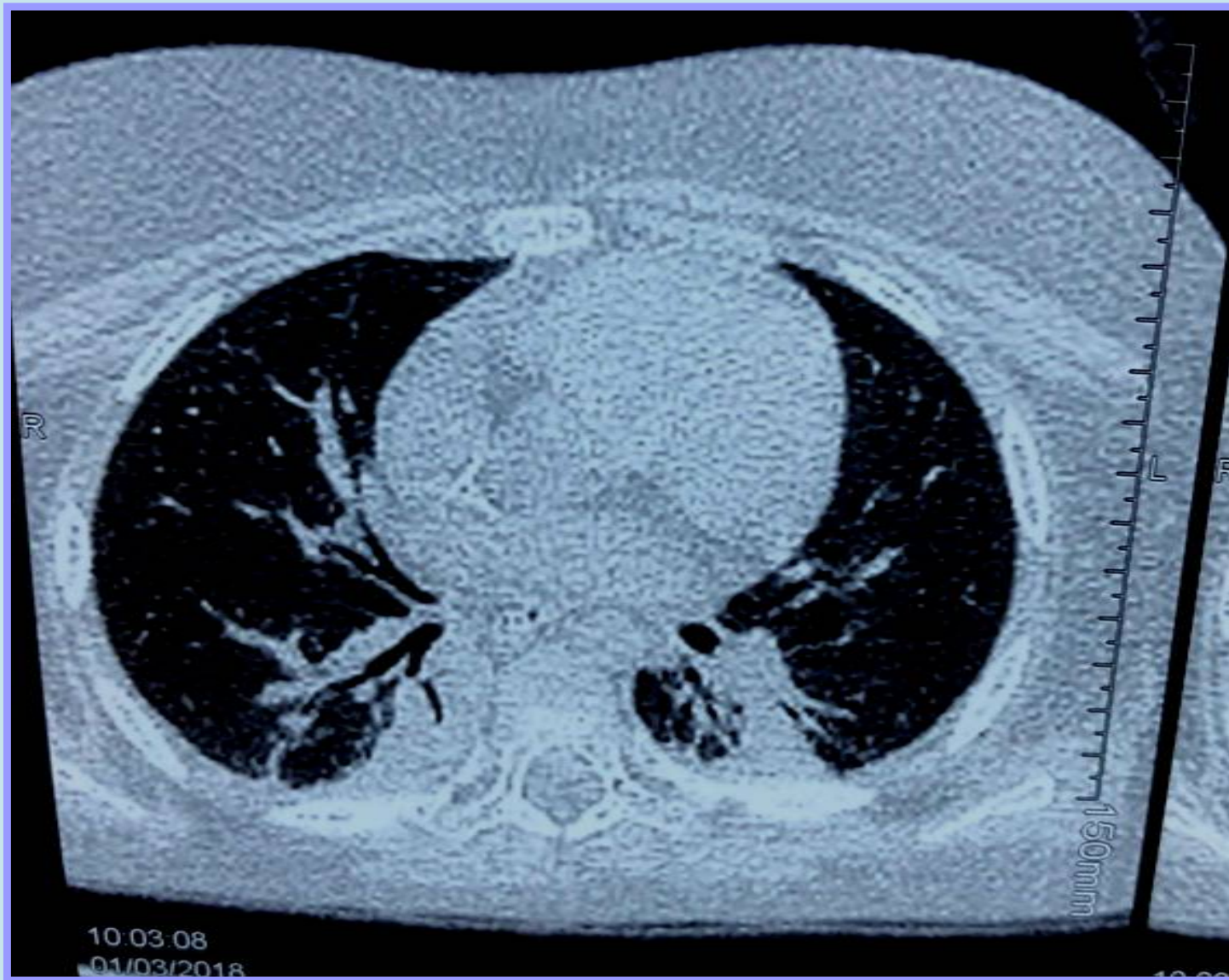
CASO CLINICO 2

- A las 72 hs del post operatorio presenta episodio de convulsión tonicoclónica generalizada, afebril y paro cardiorrespiratorio con posterior pase a UTI.
- Se realiza TAC de cerebro (normal) y punción lumbar con citoquímico normal y PCR + para varicela zoster

CASO CLINICO 2

- Al persistir con deterioro neurológico y síndrome convulsivo asociado al rescaste de *Aspergillus fumigatus* en aspirado traqueal se solicita estudio de galactomananos en LCR resultando positivos 0,67(IGM) (VN 0,5 IGM) .
- RMN cerebral: compatible con leucoencefalopatía parietooccipital.
- Angioresonancia: asimetría de las arterias cerebrales posteriores con disminución del calibre del lado derecho.





CASO CLÍNICO 2

- La paciente presenta franca mejoría de su cuadro neurológico, regresa al CEM6 continuar su recuperación siendo externada para cuidados domiciliarios persiste con traqueostomía y secuelas cognitivas motrices.



ASPERGILOSIS INVASIVA

ASPERGILOSIS INVASIVA (AI)

Etiología

- *Aspergillus* sp.: género de hongo filamentoso hialino, saprofito con más de 190 especies.
- *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*.

Epidemiología

- Ocupa el 2º lugar de las enf. micóticas invasivas por hongos oportunistas.
- Contaminante habitual de los conductos de climatización-ventilación.
- La frecuencia varía entre 5%-20 %.
- La tasa de mortalidad varía entre 70%-90 %.

Clasificación clínica

- **Aspergilosis Invasiva:**
Aguda y subaguda.
- **Aspergilosis Crónica:**
Cavitaria, fibrosante, bola fúngica.
- **Aspergilosis Alérgica:**
Broncopulmonar, asma, sinusitis.

Variedades clínicas

- **Pulmonar**
- Sinusal
- Traqueobronquial
- **SNC**
- Cardiovascular (endocarditis, pericarditis y miocarditis)
- Ostearticular (osteomielitis y artritis séptica)
- Diseminada.

Areas hospitalarias

■ Hematoocología	47 %
■ UCI	33 %
■ Infectología	7 %
■ Neumología	5 %
■ Cirugía de tórax	1 %

Factores de riesgo alto

- **Neutropenia severa**
- **Leucemia**
- **TMO alogénico.**

Factores de riesgo intermedio

- **Tto prolongado con corticoides**
- **TMO autólogo**
- **Tumores sólidos**
- **Otras enfermedades con tto inmunosupresor**
- **EPOC, cirrosis hepática (>7días en UCI).**

Factores de riesgo bajo

- Tto con corticoides por <7 días
- UCI > 21 días
- Quemaduras severas
- Desnutrición
- Post cirugía cardíaca.

Aspergilosis pulmonar: clínica

- **Baja sensibilidad y especificidad**
- Asintomática: 25-33 %
- Fiebre: 78-95%
- Disnea: 56-64%
- Tos: 28%
- Hemoptisis: 6%.

Aspergilosis SNC

- La mayoría de los casos son por diseminación hemática desde un foco pulmonar o extensión directa de los senos paranasales.
- El diagnóstico definitivo suele ser presuntivo por la documentación de la AI en otros sitios más la presencia de signos clínicos y radiológicos neurológicos compatibles.
- La detección del antígeno galactomanano en el LCR aumenta la certeza del diagnóstico y evita un procedimiento invasivo.

Aspergilosis SNC

- Fiebre 30%. Las deficiencias neurológicas focales o las convulsiones focales son las manifestaciones clínicas más frecuentes.
- Imágenes: absceso cerebral: 69%, vasculitis: 15,4%, meningoencefalitis: 7,7%.
- Mortalidad del 90%. Es posible limitar el daño neurológico con el reconocimiento y el tratamiento precoces.
- El voriconazol es el tratamiento recomendado. Diversas publicaciones destacan el papel de la resección quirúrgica.

Criterios para el diagnóstico de AI

- Factores del huésped
- Criterios clínicos
- Criterios micológicos

Factores del huésped

- **Neutropenia severa** (<500 neutróf/mm³ > de 10 días).
- **TMO alogénico.**
- **Uso prolongado de corticoides** (prednisona 0.3 mg/kg/d > de 3 semanas).
- Tto inmunosupresor de linf. T (ciclosporina, antic. monoclonales o antirretrovirales).
- Inmunodef. primaria severa (inmunodef. combinada severa, enf. granulomatosa crónica).

Factores clínicos (signos-síntomas y hallazgos radiológicos)

- **Enf. fúngica pulmonar:** presencia signos TAC (lesión densa circunscrita con o sin signo del halo, signo de la luna creciente o cavitación).
- **Afección de senos paranasales:** estudio de imagen más un signo: dolor agudo local y ocular, úlceras nasales con necrosis, extensión ósea y orbital.
- **Traqueobronquitis:** signos endoscópicos (ulceración, nódulos, pseudomembranas, placas o necrosis).
- **Infección del SNC:** presencia signos RMN o TAC de lesiones focales o refuerzo de meninges.

Datos de imagenología pulmonar

■ Macronódulos	94 %
■ Halo	61 %
■ Consolidación	30 %
■ Infarto	27 %
■ Cavitación	20 %
■ Luna creciente	10 %

Criterios micológicos

- **Examen directo:** hifas por microscopia (muestras de sitios estériles o no como aspirado broncoalveolar, de senos paranasales, piel y mucosas).
- **Estudio histopatológico** (por biopsia o PAAF): hifas hialinas septadas y ramificadas con daño tisular y **angioinvasión**.
- **Cultivos:** hongos filamentosos.
- **Métodos indirectos:** **galactomanano** en suero, plasma, BAL, LCR, líquido peritoneal y pericárdico. PCR de muestras clínicas y tejido por biopsia.

Niveles de certeza en el diagnóstico AI

- **Al posible:** casos con **factores del huésped y evidencia clínica** (signos-síntomas y hallazgos radiológicas) pero sin evidencia micológica.
- **Al probable:** casos con **factores del huésped, clínica y hallazgos micológicos** (galactomanano, examen directo y/o cultivos de sitios no estériles).
- **Al comprobada:** documentación histopatológica de la infección y **cultivo positivo de un sitio normalmente estéril.**

Recomendaciones para el tratamiento

- Ante un diagnóstico de presunción contundente de AI, el inicio precoz del tratamiento está justificado mientras se realiza la evaluación diagnóstica.

Aspergilosis pulmonar invasiva

- **Primario**

Voriconazol (9 mg/kg IV c/ 12 hs por 1 día, luego 8 mg/kg IV cada 12 h; vo 200 mg c/ 12 hs)

- **Alternativo (recomendables para casos con intolerancia o resistencia al voriconazol)**

L-AMB (3–5 mg/kg/día IV), ABLC (5 mg/kg/día IV), caspofungina, micafungina, posaconazol, itraconazol.

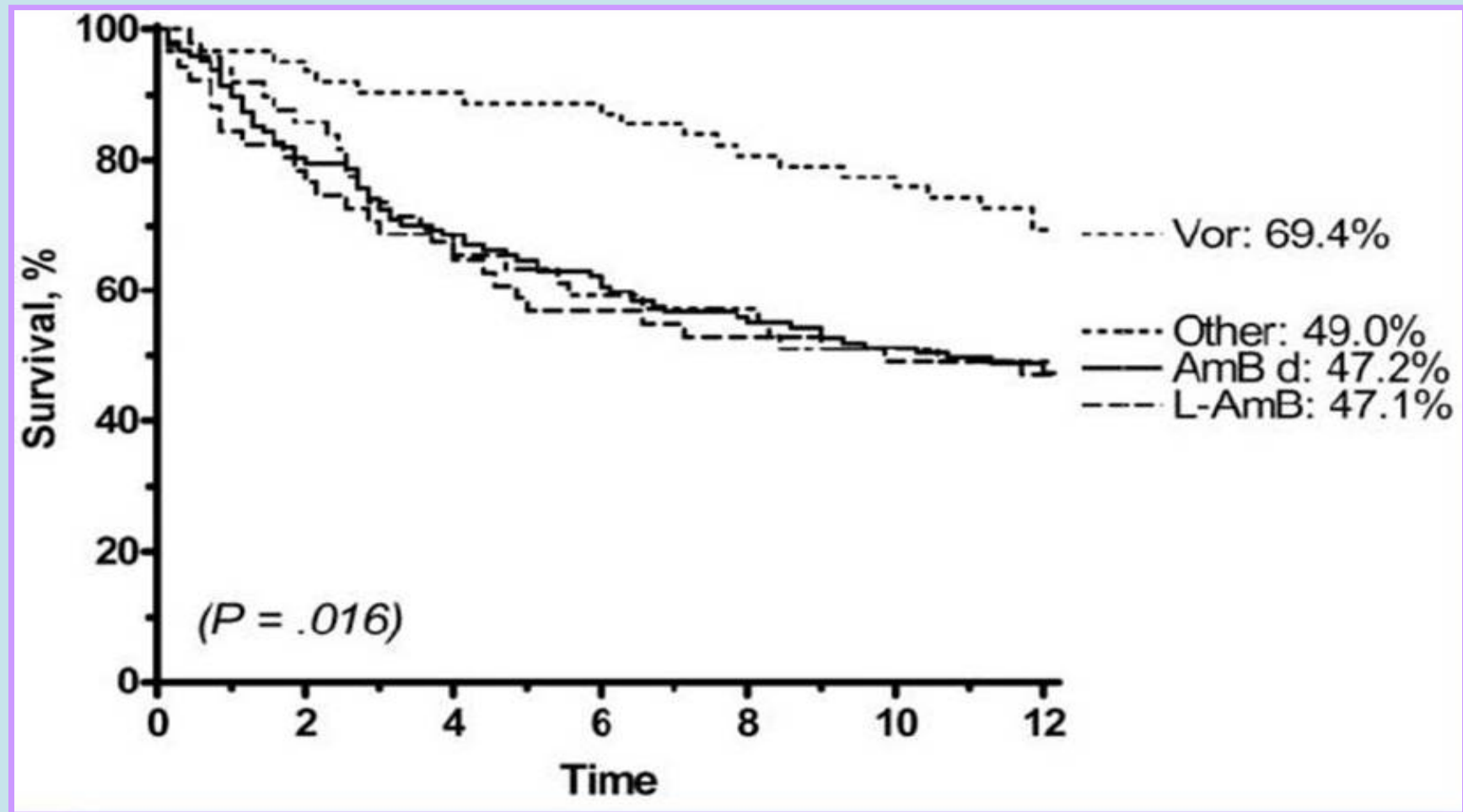
Aspergilosis del SNC

- Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva.

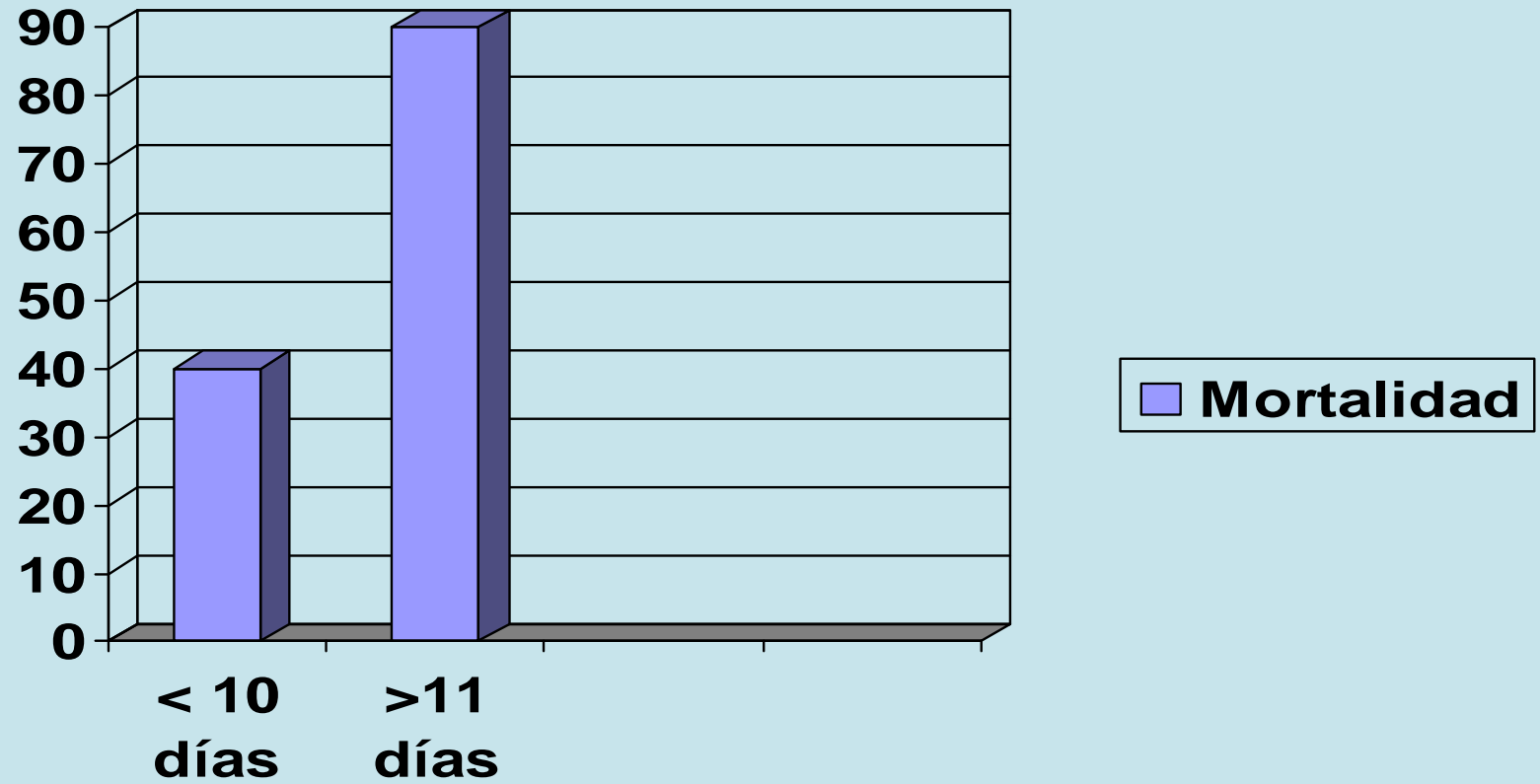
Recomendaciones para el tratamiento

- No se recomienda el tratamiento combinado primario debido a la falta de datos clínicos; en casos individuales es probable que se considere el agregado de otro agente.
- La infección del SNC está asociada con la mortalidad más alta (90%) entre todas las formas de AI; el tto oportuno reduce la morbilidad asociada con las deficiencias neurológicas y mejora la supervivencia.
- Otros: reducción de la inmunosupresión, fact. estimulantes de colonias, monitoreo nivel sérico de voriconazol, ver interacción de fármacos con azoles, etc.

El voriconazol tiene gran impacto en la sobrevivida de los pacientes con AI



El tratamiento oportuno es fundamental!!!





CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- LA SOSPECHA DE MICOSIS EN SNC DEBE SER TENIDA EN CUENTA EN CUALQUIER FASE DE TRATAMIENTO DE PATOLOGIAS ONCOHEMATOLOGICAS
- LUEGO DE SENOS Y PULMON ES EL SITIO DE INFECCION MAS FRECUENTE
- EN LA MAYORIA DE LAS SERIES PEDIATRICAS FUERON LLA Y EL 75% FUE POR ASPERGILUS FUMIGATUS
- LA MORTALIDAD SE ACERCA AL 100 % EN INMUNOSUPRIMIDOS Y 67% EN INMUNOCOMPETENTES.

CONCLUSIONES

- INSISTIR EN REALIZAR ESTUDIOS INVASIVOS PARA LOGRAR TIPIFICACION DEL HONGO (BIOPSIA)
- ANTE LA SOSPECHA INSTAURAR PRONTAMENTE TRATAMIENTO ESPECIFICO (VORICONAZOL)
- GALACTOMANANO SERICO Y EN LCR 96% ESPECIFICIDAD 86% SENSIBILIDAD.

CONCLUSIONES

- A PESAR DE LOS AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES FUNGICAS DEL SNC, SIGUE SIENDO MUY DIFICIL SU TRATAMIENTO Y SIGUE SIENDO MUY POBRE SU PRONÓSTICO
- NUEVOS TETRAZOLES INHIBIDORES DE SINTESIS DE MEMBRANA ESTAN AUN EN FASE 1...

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

- HIGIENE DE MANOS
- FILTROS HEPA 99,9% EFICIENCIA
- SELLADO/CERRADO HERMETICO DE VENTANAS/PAREDES/TECHOS/ENCHUFES/ETC QUE EVITE PASAJE DE AIRE DEL EXTERIOR
- LAS PUERTAS DEBEN CONTAR CON “CIERRA PUERTAS” AUTOMATICO.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

- EL AIRE INTERIOR DE LA HABITACION DEBE TENER TASA DE RECAMBIO 12/HORA Y PRESION POSITIVA (2,5 PASCALES)
- PAREDES, TECHOS, PISOS, VENTANAS, QUE PERMITAN LIMPIEZA PROFUNDA
- METODO DE LIMPIEZA QUE NO DISPERSEN POLVO
- NO ALFOMBRAS, NO FLORES NATURALES NI ARTIFICIALES.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

- TODOS LOS PROCEDIMIENTOS DEBEN REALIZARSE EN AMBIENTE PROTEGIDO CON PERSONAL ENTRENADO Y VESTIDO ADECUADAMENTE
- SI EL PACIENTE SE MOVILIZA HACIA OTROS SECTORES DEL HOSPITAL O A SU HOGAR DEBE USAR FILTROS N95.

CONCLUSIONES FINALES

- CONTINUA SIENDO DESDE ANTAÑO...LAS MEDIDAS HIGIENICAS EN UN AMBIENTE CUIDADO /PROTEGIDO...CON PERSONAL ENTRENADO...LA MEJOR MEDIDA DE PREVENCION DE ESTAS INFECCIONES QUE SE LLEVAN LA VIDA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES ONCOLOGICAS FUNDAMENTALMENTE DE ESTIRPE HEMATOPOYETICO.

MUCHAS GRACIAS!!!

